

Inês Redondo de Carvalho¹, Daniel Macedo^{1,2}, Carlos Tavares Bello¹, Francisco Sobral do Rosário^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Hospital da Luz Lisboa; ²Católica Medical School

Introdução

- A terapêutica com **inibidores do checkpoint imunológico (ICI)** pode associar-se a efeitos adversos imunomediados variados.
- A **diabetes mellitus associada aos ICI (DM-ICI)** é rara, caracterizando-se pelo desenvolvimento agudo de hiperglicemia grave, frequentemente com apresentação sob forma de cetoacidose diabética, e por insulinopénia persistente.
- A maioria dos casos descritos associa-se à utilização de anticorpos anti-PD-1 (*programmed cell death-1*).

Caso clínico



85 anos

Antecedentes pessoais:

Carcinoma urotelial de alto grau estadio IV (metastização pulmonar e ganglionar)

sob pembrolizumab há 28 meses — doença estável —> decidida suspensão (40º ciclo)

Poliúria, polidípsia, anorexia e náuseas com 10 dias evolução
Vómitos alimentares com 1 dia de evolução



Exame objetivo

- desidratado
- polipneico



Gasimetria:

- **acidose metabólica** (pH 7.11)
- hiperlactacidémia (4.8 mmol/L)
- **hiperglicémia** (> 500 mg/dL)



Cetonémia 7.7 mmol/L



Análises:

Hemoglobina	15.9 g/dL
Leucócitos	10.35 x10 ⁹ /L
Função renal	creatinina 2.54 mg/dL , ureia 146 mg/dL
Ionograma	Na 128 mmol/L, K 5.5 mmol/L
Enzimologia hepática	sem alterações de relevo
PCR	0,7 mg/dL
Urina II	glicosúria (4+), cetonúria (2+)

Cetoacidose diabética

fluidoterapia e insulinoterapia

evolução favorável

Alta sob esquema de **insulina basal-bólus**

Diabetes mellitus associada ao pembrolizumab

- HbA1c 9.3%
- Autoanticorpos anti-ilhéus pancreáticos negativos

Reavaliação após 1 mês: sob insulinoterapia intensiva com dose diária total ~0.5U/kg/dia

Não se documentaram outros efeitos adversos imunomediados pelo pembrolizumab

Discussão e Conclusão

- O caso descrito revela um efeito adverso raro e grave da terapêutica com pembrolizumab. O diagnóstico inaugural de diabetes *mellitus* em contexto de hiperglicemia grave e cetoacidose diabética sugere diabetes *mellitus* autoimune associada ao pembrolizumab.
- O desenvolvimento de DM-ICI pode ocorrer vários meses após o início da terapêutica e em cerca de metade dos casos não são detetados anticorpos.
- É expectável a necessidade de insulinoterapia a longo prazo.

Bibliografia

Wright, Jordan J., et al. "Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors." *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 17, no. 7, 19 Apr. 2021, pp. 389–399, <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>.

Santos, Maria Joana. "Endocrinopatias Associadas ao tratamento com inibidores do Checkpoint Imunológico." *Acta Médica Portuguesa*, vol. 35, no. 3, 2 Mar. 2022, pp. 209–215, <https://doi.org/10.20344/amp.13673>.

Quandt, Z, et al. "Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: A novel form of autoimmune diabetes." *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 200, no. 2, 28 Feb. 2020, pp. 131–140, <https://doi.org/10.1111/cei.13424>.

Nishihama, Kota, et al. "A case of rapidly progressive insulin-dependent diabetes mellitus without islet autoantibodies developed over two years after the first dose of nivolumab." *Diabetologia International*, 11 Mar. 2024, <https://doi.org/10.1007/s13340-024-00703-y>.